

Composition and method for reducing wrinkles**Publication number:** JP62502546 (T)**Publication date:** 1987-10-01**Inventor(s):****Applicant(s):****Classification:**

- international: A61K8/00; A61K8/34; A61K8/37; A61K8/58; A61K8/67;
A61K8/73; A61K8/89; A61K8/891; A61Q19/00; A61Q19/08;
C08L83/04; A61K8/00; A61K8/30; A61K8/72; A61Q19/00;
A61Q19/08; C08L83/00; (IPC1-7): A61K7/00; A61K7/48

- European: A61K8/58C; A61K8/67C; A61Q19/08

Application number: JP19860502455 19860417**Priority number(s):** US19850725480 19850422**Also published as:** US426828 (A)

Abstract not available for JP 62502546 (T)

Abstract of corresponding document: **US 4826828 (A)**

PCT No. PCT/US86/00780 Sec. 371 Date Dec. 15, 1986 Sec. 102(e) Date Dec. 15, 1986 PCT Filed Apr. 17, 1986 PCT Pub. No. WO86/06275 PCT Pub. Date Nov. 6, 1986. Stable retinol compositions are disclosed. The compositions comprise retinol, a volatile silicone and a mutual solvent for the retinol and silicone. Preferred compositions contain retinol, cyclomethicone and ethanol. Where the retinol level in the compositions is between 0.005 and 1.0 weight percent, the compositions may be topically applied to the skin in areas where fine lines, wrinkles or other signs of aging exist. Such topical application results in a reduction in wrinkles and fine lines and improves skin quality. Where the compositions contain more than 0.005 to 1.0 weight percent retinol they may be diluted with cosmetically acceptable carriers or vehicles, preferably water in oil emulsions to reduce the retinol level and topically applied.

.....
Data supplied from the **espacenet** database — Worldwide

②公表特許公報 (A)

昭62-502546

③Int.Cl. 5	識別記号	序内整理番号	審査請求 未請求	④公表 昭和62年(1987)10月1日
A 61 K 7/00 7/48		7306-4C 6971-4C	予備審査請求 未請求	部門(区分) 3 (2)
(全 11 頁)				

⑤発明の名称 しわを減少させる組成物及び方法

⑥特 願 昭61-502455
⑦出 願 昭61(1986)4月17日

⑧翻訳文提出日 昭61(1986)12月10日
⑨国際出願 PCT/US86/00750

⑩国際公開番号 WO86/06275
⑪国際公開日 昭61(1986)11月6日

⑫优先権主張 ⑬1985年4月22日⑭米国(US)⑮726480
⑯1986年3月28日⑭米国(US)⑮845256

⑭発明者 ワイルモット、ジェイムズ エ ム
⑮スナイデン、アレキサンダー ビー

アメリカ合衆国 ニュージャージー州 07486、ウェスト ミルフォード、コウリング リッジ ロード、137

アメリカ合衆国 ニューヨーク州 10047、スロウトスバーグ、ジョンズクラン ロード、155

⑭出願人 ニイポン ブログクツ インコ
⑮エーポレイテッド

アメリカ合衆国 ニューヨーク州 10019、ニューヨーク市、ウェスト フィフティセブンス ストリート、9番

⑭代理人 井畠士 河野 昭

⑮指 定 國 AU, D 6(広域特許), FR(広域特許), GB(広域特許), IT(広域特許), JP, US

請求の範囲

- レチノール、揮発性シリコーン並にレチノール及び揮発性シリコーンの共通の着色よりなる組成物。
- 揮発性シリコーンがシタロメチコーンである請求の範囲第1項記載の組成物。
- 共通の着色がエタノールである請求の範囲第1項記載の組成物。
- シリコーンが共通の着色の重量比が6:4.5である請求の範囲第1項記載の組成物。
- レチノール；
少なくとも2.0重量%のシタロメチコーン；
2.5～3.0重量%のエタノール；及び
0～1.5重量%の皮膚軟化剤
よりなる請求の範囲第1項記載の組成物。
- 0.0 0.5～1.0重量%のレチノールを含む請求の範囲第5項記載の組成物。
- 0.0 1～6.5 0重量%のレチノールを含む請求の範囲第5項記載の組成物。
- 1.0重量%より多いレチノールを含む請求の範囲第1項記載の組成物。
- 請求の範囲第5項記載の組成物並にレチノールのレベルを0.0 0.5～1.0重量%に低下させるのに充分な量の化粧品製造上許容しうる媒材よりなる組成物。

10. 煙体が水中水型エマルジョンである請求の範囲第9項記載の組成物。

11. 油相対水相の重量比が約1:2である請求の範囲第10項記載の組成物。

12. 0.1～1.0重量%のレチノール；及び
1.3～3.5重量%のシタロメチコーンを含む請求の範囲第9項記載の組成物。

13. 請求の範囲第6, 7, 9, 10, 11又は12項記載の組成物を局部的に皮膚に適用することよりなる皮膚のしわを減少させる方法。

14. レチノール組成物が適用されるのに実質的に同時に皮膚に皮膚モイスチャライザーを適用することによりさらになる請求の範囲第13項記載の方法。

15. 請求の範囲第6, 7, 9, 10, 11又は12項記載の組成物に皮膚モイスチャライジング成分を含むことによりさらになる請求の範囲第14項記載の方法。

16. クリナクリル混合体、ベトロラチウム、エチルヘキシルパルミテート及びヒアルロン酸ナトリウムよりなる群から選ばれるモイスチャライジング成分よりさらになる請求の範囲第9項記載の組成物。

明細書

しわを減少させる組成物及び方法

本出願は、1986年3月28日に出願された先願の米国特許出願第84,5256号のコンチネンタル・イン・パートであり、後者は次に1985年4月22日に出願された先願の米国特許出願第725480号のコンチネンタル・イン・パートであり、後者はまさに現在放棄された1985年2月15日に出願された先願の米国特許第7,02,328号のコンチネンタル・イン・パートである。

発明の背景

本発明は、皮膚に局所的に適用されるときしわを消失させたり他の有効な効果を生じさせるレチノールを含む安定な組成物に関する。それは、又キイヌチアアライザーと組合わせて又はそれを含む該組成物の使用に関する。

レチノール(ビタミンA)は、有利な皮膚の効果を生じさせると思われているが、局所用の過剰に過した組成物中にうまく処方されることがなかつた。レチノールが安定な形で処方され、その上効果する副作用が殆んどない化粧ベースで局所的に販売されることはなかつた。さらば、本発明により教示されるよう既局所的に適用されるとき、レチノールは皮膚の細いすじ及びしわを消失させ、皮膚の弾力性を増大し、孔の大きさを始めとして皮膚のテクスチャを改善する。

した。0.005～1.0重量%のレチノールを含む組成物は、皮膚の細いすじ及びしわを、刺激作用が殆んどなしに、減少させる。

本発明の安定なレチノール組成物は、揮発性シリコーンを含む媒導中で処方される。

このような媒体により、有利な効果を達成するのに必要なレチノールのレベルが競争にされ、そしてレチノールによる皮膚への刺激効果の可能性は、大きく減少する。その上、レチノールは、他の競争の化粧品組成物とは対照的に、本発明のシリコーン含有組成物中で処方されるとき、安定である。

本発明の組成物は、0.005～1.0重量%のレチノールを含むアルコールローションとして処方され、その場合それらは皮膚に適用されるか、又はより多いレベルのレチノールを含むより高いアルコールローションとして処方され、その場合適用前にそれらは化粧品製造上許容しうる油体により0.005～1.0重量%のレチノールのレベルへ希釈される。本発明の処方ににおいて、水は好ましくは最低又は除去されて、レチノールの安定性を最大にし、しかも油と水との分離の可能性を最低にする。2%より多い水は存続してはならない。

本発明の組成物が、アルコールローションとしての適用に処方されるとき、揮発性シリコーン及びレチノールの好ましい共通の溶媒は、エタノールである。好ましいシリコーンは、揮発性の低粘度ポリシリコン

発明の概要

本発明は、皮膚のすじ及びしわを減少させその上皮膚の質を向上させる安定な化粧品組成物に関する。またその組成物を用いる方法に関する。組成物は、共通の溶媒による揮発性シリコーン組合せと組合わせたレチノールよりなる。最近の安定性及び有効性をもたらす好ましい組成物は、揮発性シリコーン例えばシクロメチコーン、共通の溶媒としてエタノール並にレチノールを含むものである。皮膚に適用されるとき、組成物は0.005～1.0の重量%のレチノールを含む。皮膚に適用される最も好ましい組成物は、0.01～0.50重量%のレチノールを含む。本発明の安定な組成物は、より高いレベルのレチノールを用いて処方され、そして化粧品製造上許容しうる媒体により、皮膚への適用への適当なレベルのレチノールへ希釈されよう。組成物は、さらにキイヌチアアライザーを含むか又はそれとともに適用されて、組成物の有利な効果及び感覚的な柔軟性を増大させよう。

発明の詳細な説明

揮発性シリコーン組合せ中のレチノールを含む化粧品組成物が、既定であり、そして局所的に適用されるとき組合せしわとしわを減少させその上皮膚の質に有利に影響することが分つた。さらに、安定なレチノール組成物が、揮発性シリコーン組合せ並にシリコーンとレチノールとの共通の溶媒を用いて処方されることが多

いた。シクロメチコーン(シクロメチコンテトラマー及びベンタマーを含む)である。アルコールローション処方ににおいて、レチノールのレベルは、最も好ましくは0.10～0.50重量%である。シリコーン対共通の溶媒の重量比は、シクロメチコーンテトラマーがシリコーンでありそしてエタノールが共通の溶媒であるときに、好ましくは約6:4.5である。そのレベルで、安定性、柔軟性及び柔軟性が共通となる。安定性のために、シリコーンは、アルコールローション組成物の少なくとも2.0重量%でなければならない。エタノール及び他の共通の溶媒例えばイソブロピルアルコールは、シリコーン及びレチノールと組合わされるのに充分な量で存在し、しかも既、刺痛又は他の苦しみが発現されるレベルを越えてはならない量で存在すべきである。一般に、2.5～6.0重量%の間のレベルのエタノールが、用いられる。

アルコールローション組成物は、さらに柔軟的な効果例えば滑らかさ及び触感のための柔軟剤並に皮膚軟化剤を含んでもよい。存続しうる皮膚軟化剤は、アルコールローションと混和しうるすべての種類の皮膚軟化剤を含む。好ましい皮膚軟化剤は、エチルヘキシルペルミテート、キスベンチルグリコールジオブレート及びエタレングリコールジオブレートを含む。その量は、触感並にシリコーン及び溶媒との相溶性に依存する。1.5重量%以下のレベルが、一般に用いられる。

紫外線吸収剤又はサン・スクリーン、抗酸化剤などは、又本発明の組成物中に存在して、劣化に対するレチノールの安定性を増大させよう。アルコールローション処方に用いられる紫外線吸収剤の例は、オクチルジメチルPABA及びベンゾフェノン-3を含む。適当な抗酸化剤及び保存剤の例は、アル化ヒドロキシトルエン、BHA、イミダゾリン系及びメチルパラベンを含む。抗酸化剤は全量の組成物と相溶しうるもの例えはペントン、フェニルシリカ及びエカルキルロースである。発酵、香料及び他の化粧品添加物は、それらが組成物の任意の成分と反応せず、その上組成物の均一性を妨げない限り、もし所望ならば、存在しよう。本発明の適度なレチノール/シリコーン組成物は、良い形で処方され、即ち安定性を失うことなく高いレベルのレチノールと処方されよう。しかしそのよう処方されたとき本発明の組成物は、皮膚への適用時に希釈されでレチノールのレベルを0.005~1.0重量%ましくは0.01~0.50重量%とする。好ましい実施では、希釈は油エマルジョン中の水により行われよう。このエマルジョンでは、アルコールローションに用いられる型のシリコーンが好ましい。シリコーンは、通常皮膚に適用される組成物の1.5~3.0重量%をして最も好ましくは組成物の約2.0重量%である。

本発明の組成物の希釈用の適当なエマルジョンは、先ず揮発性シリコーンとシリコーンジメチコーンコボ

リオールとを混合することにより形成されよう。エマルジョンの残りの成分例えは乳化剤、エマルジョン整列剤、保存剤及びサン・スクリーンは水溶液又は分散される。水性相は、次に非常に遙く激しく均一化をしころシクロメチコーン相へ加えられ、それを静密しする粘度に達するまで続ける。

エマルジョンの水性相は、アルコールローションに示した型の保存剤を含むべきである。又エマルジョン安定剤例えは塗化ナトリウムも用いられることが望ましい。

水と油の相との相溶的結合体、好ましくは2対1である。この点からの例えは、システムの相間に変化をもたらす。許容しうる変化の境界は、化粧品上詳しうる相間に依存する。

半発明の組成物が、記載された形のエマルジョンで適用のための適度な形で処方されるととき、エマルジョン及び組成物は、適用前にブレンドされる。用いられるエマルジョンの量は、本発明のレチノール組成物の量既に依存する。例えは、もしレチノール組成物が4重量%のレチノールを含むならば、レチノールの重量%を0.005~1.0の範囲及びはきらに好ましくは0.01~0.50の範囲に低下させるのに充分なエマルジョンを加えるべきである。

本発明の組成物は、良い形で処方されるととき、又本発明のレチノール組成物と混和しうる他の化粧品上許

容しうる組成物は媒体により、適用のための適切なレチノールのレベルへ希釈されよう。他の化粧品添加物は、それらがレチノールと反応せずとして組成物と相溶しうるのであれば、適当な媒体と希釈されるととき、これらの組成物中又は本発明の組成物中の何れかで用いられよう。

前述の如く処方された組成物は、既して0.005~1.0重量%好ましくは0.01~0.50重量%のレチノールの適用をもたらす確度で、皮膚に適用される。それらは、細いすじ、しわ、乾いた又は弾性のない皮膚又は大きな孔が見られる所に適用される。好ましくは、マイステュアライザーがレチノール組成物の適用とともに又はその後に適用されて、組成物の適用とともにうれやの樂しみを増大させ、そして組成物により達成されるしわの消失及び他の利点を歴火させる。

又、マイステュアライシングの有効性が、レチノールを含む本発明の組成物において達成され、それより別のマイステュアライザーの必要がない。それ故、本発明の好ましい組成物は、複数の処方の3.5重量%以内のレベルへアルコールローション又はシリコーンエマルジョンにより相溶しうるマイステュアライシング成分を含むように、処方されよう。本発明の好ましい組成物に用いられるのに適した好ましいマイステュアライシング成分は、クリアクリル混合体(ルブリゲル(Lubrigel))、ペトロラテウム、エカルヘキシ

ルパルミテート及びヒアルロン酸ナトリウムよりなる群から選ばれよう。

毎日の適用により、皮膚のテクスチャ、色及び色調が改善しよう。しわ及び細いすじは、最小の刺激作用で減少しよう。

実施例

下記の実施例は、本発明の説明並に本発明の組成物により達成される有効な効果の説明であり、それを限定するものと考へてはならない。

実施例1

本発明による好ましいアルコールローション組成物は、下記の通り処方された(すべての量は、重量%で示される)。

下記を含むレチノイドのブレンドが処方された。

48.01264	ポリソルベート(Polysorbate) 2.0
48.01264	レチノール
0.00000	0重量%
0.73000	2.8%
0.09977	レチノールアミド
0.09977	レチノールパルミテート
0.02494	カロテン
0.00024	アボカドオイル(Apocarotenol)

ブレンドをアルコールローションと組合せさせて本発明の下記の組成物を形成した。

処方 A		
46.27776 %	シクロメチコーン テトラマー	11.36300
35.00000 %	シクロメチコーン ベンタマー	5.88180
5.00000 %	シクロメチコーン/シメチコーン ポリオール	11.36300
5.00000 %	脱ミネラル水	64.91870
5.00000 %	塩化ナトリウム	1.13640
5.00000 %	メチルパラベン	0.45450
5.00000 %	ステアリル BT0 (2.0%) アルコール	1.13640
2.00000 %	トリエタノールアミン 9.9 %	1.25000
2.00000 %	フェニルベンズメイミダゾール	2.27270
2.00000 %	BHT	0.22730
2.00000 %	ジャーモール (Gernatol) (サフトン・ラガラ)	0.20000
1.05224 %	トリーズ (Sutton Laboratories)	
計 100.00000 %		

実施例 3

序ましいエマルジョンを下記の如く処方した。本発明による透原レチノイド組成物は、下記の如く処方された。

レチノイドブレンド (実施例 1)	4.17500
BHT	0.16680
アルコール BT0 4.0 % 無水	88.83330
シクロメチコーン テトラマー	62.32410

油中水型エマルジョンを下記の如く処方した。

シクロメチコーン テトラマー	11.36300
シクロメチコーン ベンタマー	5.88180
シクロメチコーン/シメチコーン ポリオール	11.36300
脱ミネラル水	64.91870
塩化ナトリウム	1.13640
メチルパラベン	0.45450
ステアリル BT0 (2.0%) アルコール	1.13640
トリエタノールアミン 9.9 %	1.25000
フェニルベンズメイミダゾール	2.27270
BHT	0.22730
ジャーモール (Gernatol) (サフトン・ラガラ)	0.20000
トリーズ (Sutton Laboratories)	

適用前、速いレチノイド組成物及びエマルジョンをブレンドして、皮膚への適用に適した下記の組成物を形成する。

処方 B		
57.12465 %	脱ミネラル水	
16.97720 %	シクロメチコーン テトラマー	
10.00000 %	シクロメチコーン/シメチコーン ポリオール 9.0/1.0	
5.00000 %	シクロメチコーン ベンタマー	
4.00000 %	アルコール BT0 4.0 % 無水	
2.00000 %	フェニルベンズメイミダゾール 5.5-メルブ酸	
1.10000 %	トリエタノールアミン 9.9 %	

1.00000 %	ステアリル BT0 (2.0%) アルコール
1.00000 %	塩化ナトリウム
0.40000 %	メチルパラベン
0.22000 %	ブチル化ヒドロキシトルエン
1.00224 %	レチノイドブレンド
0.17600 %	ジャーモール
計 100.00000 %	

実施例 3

下記の成分 (質量 %) よりなる市販のビタミン A ルコールブレンド (レチノールブレンド) を得た。

ポリソルベート 2.0	48.125
レチノール	48.125
BHT	3.000
DHA	0.750
計 100.00000 %	

これに、1 g 当り約 15.0 万単位のビタミン A 活性を含む組成物を生成した。このレチノールブレンド又は組成物を導いて下記のテスト処方を作つた。

	アルコール	エマルジョン	エマルジョン
アルコール BT0 4.0 % 無水	85.00000	4.00000	
ベンゾフロノイド 3		2.00000	

エオベンサンルグリコールジカブラー	2.00000
脱ミネラル水	2.00000
エチルセルロース *5.000	1.50000
シクロメチコーン テトラマー	45.56000
エチルヘキシルパルミテート	5.00000
オクタノルジオール パラバ	5.00000
ビタミン E アルコールブレンド	1.00000
無潤滑シリカ	1.00000
シクロメチコーン ベンタマー	5.00000
シクロメチコーン・グリコーン・ ポリオール	10.00000
塩化ナトリウム	1.00000
メチルパラベン	0.40000
ステアリルエタロ (2.0%) アルコール	1.30000
トリエタノールアミン 9.9 %	1.10000
フェニルベンズメイミダゾール	2.00000

スプリント、フェース、テストを、前述の下記の処方を用いることにより、下記の如く行つた。20 ~ 50 才の 1 ~ 2 人の女性に、テスト処方の一つを彼女らの顔の一つの側に、そして他のものを他の側に週間毎日 1 回適用した。モイスチャーアライザーであるリップ・モイスチュア・クリーム (Rich Moisture Cream) (エーヴォン (Avon)) を、テスト処方の適用後ヒューティール処理領域の両方に適用した。瓶のそれぞの

側の皮膚を、テスト開始前及び 8 週間のテスト期間毎にうすぐそつた。テスト後の皮膚のそりは、12人の女性の中 9 人で、テスト前のそれよりも良い条件にあることが、観察された。これら 9 人の女性の皮膚は、テスト前よりもテスト後で、密になりその上る方に盛つていた。2 種のテスト処方の効果の間には、見立つた差はなかった。

実施例 4

ライノ・マクスの皮膚の研究を行つて、表皮の構造を正常化するシテノールの有効性を測定した。ライノ・マクスは、一般にむかのよつたなるんだ皮膚を有する。ライノ・マクステストは、表皮に対する組成物の効果を示すためのモデルとして用いる。テストにおいて、それぞれの群の 7 匹のマックスを、連続 6 週間、5 日/週処理した。3 種のマクスを処理した。処理剤は、レチノールブレンドなしの実施例 1 及び 2 の処方 A 及び B の液体に添加したもの、そしてレチノールブレンドの入りたなれらの液体のそれであり、シテノール含量は 0.10, 0.25 及び 0.50 重量% の濃度であつた。特に、3 種のシリコーンエマルジョンが以下のものを持んだ。

シクロメチコーンベンタマー	5.00000	3.00000	5.00000	5.00000
シクロメチコーンテトラマー	17.50000	16.97300	16.97300	16.97300
シクロメチ/シメチコポリマー -M-0	10.00000	10.00000	10.00000	10.00000
脱ミネラル水	59.50000	59.50000	59.50000	59.50000
珪化ナトリウム	1.00000	1.00000	1.00000	1.00000
メチルパラベン	.40000	.40000	.40000	.40000
ステアリルエチル (204) アルコール	1.00000	1.00000	1.00000	1.00000
トリエタノールアミン 9.9%	1.10000	1.10000	1.10000	1.10000
エニルベンズイミダゾール -3-スルフ	2.00000	2.00000	2.00000	2.00000
アルコール 50.40% 無水	2.50000	2.50000	2.50000	2.50000
ビタミンAアルコールブレンド20000	.50000	1.00000
カコチノイド溶液02500	.02500	.02500
ビタミンA バルミテート00100	.00100	.00100
ビタミンA プセテート00100	.00100	.00100

4 種のアルエカルコーン処方は、以下のものを含んだ。

	†	‡	§	¶
アルコール 50.40% 無水	35.00000	35.00000	35.00000	34.50000
エチルヘキシルパルミテート	5.00000	5.00000	5.00000	5.00000
ベンゾフェノン-3	2.00000	2.00000	2.00000	2.00000
オクサルジメチル PABA	5.00000	5.00000	5.00000	5.00000

ネオベンチルグリコール ジカブラー	2.00000	2.00000	2.00000	2.00000
脱ミネラル水	2.00000	2.00000	2.00000	2.00000
エチルセロース K 5000	1.50000	1.50000	1.50000	1.50000
ブチル化ヒドロキシトルエン	.20000	.22000	.22000	.22000
シクロメチコーンテトラマー	46.00000	45.75500	45.75500	45.75500
ジドカイドニン	1.00000	1.00000	1.00000	1.00000
カロチノイド溶液02500	.02500	.02500
ビタミンA プセテート00100	.00100	.00100
ビタミンA バルミテート00100	.00100	.00100
ビタミンA アルコールブレンド20000	.50000	1.00000

処理期間中の皮膚の状態を目で観察すると、レチノールを含む処方により処理された群のマクスでは、特徴的な表皮の厚い構造の減少が見られた。しかしひどいこのこのような変化は、液体だけで処理されたマクスでは観察されなかつた。

実施例 5

太陽光線そして特にその紫外線の成長に曝されるときに生ずる皮膚への損害を減少させる、本発明のレチノール処方の有効性のテストを行つた。テストは、無毛のマクスを用いて行われた。6.0 群のマクスを 2.0 分間の紫外線に 1.0 週間かけて 1 週 3 日繰り返した。次に、マクスをそれぞれ 5 個ずつ 4 個に分けた。各群を以下の 4 種の組成物の一つにより処理した。

エマルション

シクロメチコーンベンタマー	5.00000	5.00000
シクロメチコーンテトラマー	16.07300	17.50000
シクロメチ/シメチコポリマー -M-0	10.00000	10.00000
脱ミネラル水	59.50000	59.50000
珪化ナトリウム	1.00000	1.00000
メチルパラベン	.40000	.40000
ステアリルエチル (204) アルコール	1.00000	1.00000
トリエタノールアミン 9.9%	1.10000	1.10000
エニルベンズイミダゾール -3-スルフ	2.00000	2.00000
アルコール 50.40% 無水	2.50000	2.50000
ビタミンAアルコールブレンド	1.00000	
カコチノイド溶液	.02500	
ビタミンA バルミテート	.00100	
ビタミンA プセテート	.00100	

アルコール組成

アルコール 50.40% 無水	34.50000	35.00000
エチルヘキシルパルミテート	5.00000	5.00000
ベンゾフェノン-3	2.00000	2.00000
オクサルジメチル PABA	5.00000	5.00000
ネオベンチルグリコールジカブラー	2.00000	2.00000

特許昭62-502549 (6)

脱水ネオル水	2.00000	2.00000
エチルセルロース K 5060	1.50000	1.50000
セラト	.22000	.20000
シクロメチーン テトラマー	45.75000	46.30000
藻類シリカ	1.00000	1.00000
カロチノイド溶液	.02500	
ビタミン A アセテート	.00100	
ビタミン A バルミテート	.00100	
ビタミン A ブルゴールブレンド	1.00000	

処理は、5週間毎に行われた。それぞれ々々西のマウスか他の4群を同様に10週間差置した。

処理群、紫外線殺菌機の皮膚の回復を観察した。レチノール含有処方により処理されたマウスの皮膚は、何れかの群体により処理されたマウスの皮膚よりも2倍以上の大きな回復の者を有した。このより大きな回復は、皮膚の肉眼による改善と相關する。それは、レチノールによる同様な処理の下で、ヒトの皮膚がすじ及びしわの減少を示すことが予想されうることである。

実施例 6

頬の目尻のしわ、すじ及びしわの肉眼による消失及び皮膚のテクスチャの改善をもたらすレチノールの能力を測定するため、6ヶ月間の研究を行つた。テストは、テストの人の半分に処方を適用し他の半分に処方を

用いる、スプリット・フェースの基準により行われた。

	左	右
シクロメチーン テトラマー	15.00000	45.30000
シクロメチーンベンツマー	5.00000	-----
シクロメチ/シテチ ボリガール 90/10	10.00000	-----
脱イオン水	59.30000	2.00000
塩化ナトリウム	1.00000	-----
ステルルペラベン	.40000	-----
ステップド ETO (20 h)アルコール	1.00000	-----
トリエタノールアミン 9.9%	1.10000	-----
フェニルベンゼンメタノール-5-ース ルフ 酸	2.00000	-----
アルコール 80-40% 水	4.00000	35.30000
ビタミンA ブルゴールブレンド	1.00000	1.00000
ブチル化ヒドロキシトルエン	-----	.20000
エチルヘキシル バルミテート	-----	5.00000
ベンゾフェノン-3	-----	2.00000
オクチルジメチル PABA	-----	5.00000
オオベンチルグリコール ジカブラー	-----	2.00000
エチルセルロース K 5060	-----	1.30000
シリカ 滲蒸	-----	1.00000

目尻のしわ、目の下の頬頬、体液及び口唇を処置した。適用は、1日1回行われた。

テストの開始後2ヶ月以内に、レチノール処方の利点は明らかであつた。皮膚のテクスチャの改善が、バネリストの目尻のしわ及びほほの領域で観察された。目尻のしわ及び目の下の頬頬の細いすじの軟化又は消きも又認められた。

3ヶ月の終りに、目尻のしわ及び目の下の頬頬のすじの減少が、2ヶ月間の終りよりも多くのバネリストに見られた。又、2ヶ月と3ヶ月との間の観察に、目尻のしわ及びほほの領域の皮膚のテクスチャに、大きな改善があつた。さらにもの下のテクスチャの改善及び目尻のしわ、目の下そしてほほの領域のかきつきの減少も明らかであつた。

処理の4ヶ月後には、本発明の処方により処理された皮膚の改善は、顕著な改善を示した。皮膚のかきつき及びテクスチャは、4種のすべての処置領域で改善した。すじ及びしわは、目尻のしわ、目の下そしてほほの領域で減少した。目尻のしわ及び目の下の頬頬の皮膚は、又堅きで顕著な改善を示した。

処置5ヶ月の終りに、本発明の処方の有利さは、充分に明らかであつた。口唇の領域を除いて、処理された皮膚のテクスチャに肉眼による改善があり、そして処理された皮膚は、明らかに触れて滑らかであつた。又、目尻のしわ及び目の下の頬頬における細いすじ及

び/又はしわの数の明らかなる減少があり、より少ない程度ではほほにもあつた。

実施例 7

本発明による恒定水型エマルジョンを下記の如く処方した。

量	
揮発性シリコーン テトラマー	15.0
揮発性シリコーンベンツマー	5.0
ジメチコーン ボリガール	10.0
水	充分量
エーブレックス(Eusolex) 232	2.0
SEA 593	1.2
塩化ナトリウム	1.0
エタノール	1.0
レチノイドブレンド 1.5 メタリカル ブリクジ(Brigage) 7.5 (20) エトキシル化 ヘアリルエーテル	1.0

この生成物は、優れた美的な性質を有しそしてレチノールは目的とする使用期間中この生成物で充分に安定である。その有効性は、実施例 4 に記載したタイノマウスのテストにより立証された。

実施例 8

本発明の組成物中のレチノールの安定性をテストした。テストされた処方は、次の通りであつた。

処 方 C		無水アルコール	40.00
シクロメチコーン テトラマー	50.1481	レチノイドブレンド	10.00
無水アルコール	33.8333	BHT	0.20
レチノイドブレンド	8.3520		300.00
BHT	0.1666		
	100.0000 \$		

処 方 D		シクロメチコーン テトラマー	69.63
シクロメチコーン テトラマー	48.500	無水アルコール	20.00
無水アルコール	35.000	レチノールブレンド	10.00
エチルヘキシル バルミテート	5.000	BHT	0.20
オクチルジメチル パラノル	5.000	カロチノイド液	0.25
ベンゾフエノン-3	2.000	レチカルバニミテート	0.01
オオベンチル ジカブリート	2.000	レチコラ アセテート	0.01
脱水キラル水	2.000		100.00 \$
ゼニス-5000	1.500		
レチノールブレンド	1.000		
焼葉シリカ	1.000		
	100.0000 \$		

処 方 E		シクロメチコーン テトラマー	34.765
シクロメチコーン テトラマー	39.00	エチルヘキシルバーベミテート	25.000
		オクチルジメチル パラノル	28.000
		無水アルコール	19.000
		レチノールブレンド	5.000
		カロチノイド液	0.125
		BHT	0.100

レチニル バルミテート	0.005	オオベンチル ジカブリート	2.00
レチニル アセテート	0.005	脱水キラル水	2.00
	100.0000 \$	セドロキシプロピルセルロース	1.30
		レチノールブレンド	1.00
		BHT	0.20
			100.00 \$

処 方 F		レチノールブレンド	前述の処方に用いたレチノールブレンドは、実験例3のビタミンAアルコールブレンドと同一であり、即ち以下の通りであつた。
無水アルコール	50.00	オリソルベート 20	48.125
シクロメチコーン テトラマー	22.00	レチノール	48.125
オクチルジメチル パラノル	8.00	BHT	3.000
エチルヘキシル バルミテート	8.00	BHA	0.750
ベンゾフエノン-3	3.00		100.0000 \$
オオベンチル ジカブリート	2.00		
脱水キラル水	2.00		
セドロキシプロピルセルロース	1.30		
レチノールブレンド	0.50		
BHT	0.20		
	100.00 \$		

処 方 G		レチノイドブレンド	前述の処方に用いたレチノイドブレンドは、次の通りであつた。
無水アルコール	55.50	オリソルベート 20	48.01254
シクロメチニーン テトラマー	22.00	レチノール	48.01254
オクチルジメチル パラノル	8.00	BHT	3.00000
エチルヘキシル バルミテート	5.00	BHA	0.75000
ベンゾフエノン-3	3.00	レチニルバニミテート	0.00077

特表昭62-502546(8)

レザニルアセテート	0.03977	4	100%	---	---	97%	104%	108%	97%
カセチン	0.02494	6	101%	80%	88%	83%	100%	---	---
アボカロテナール(Apocarotenal)	0.00024	8	97%	79%	---	80%	95%	94%	95%
	100.00000%	12	---	82%	93%	89%	97%	97%	94%

カロチノイド混液は、次の通りであつた。

エチルヘキシルパルミテート	98.988
ペータ・カロサン	1.000
カントキサンテン	0.002
アボカロテナール	0.019
	100.000%

結果は、次の通りであつた。

約 38°C (100%)

週	第 1 方						
	C	D	E	F	G	H	I
0	---	---	---	---	---	---	---
1	92%	90%	94%	103%	104%	102%	---
2	99%	88%	98%	97%	103%	110%	98%
3	102%	81%	---	---	---	---	---

アスコール 80-46% 水	83.3333
シクロメタコーン テトラマー	66.0233
ペータ・カロサン	0.0023

液体水溶性エマルジョンを次の如く処方した。

シクロメタマー テトラマー	7.38500
シクロメタマー ベンツマー	3.07800
シクロメタ/ジメチ ロボリオール 90/10	33.38360
ペトロラツム	5.68180
エチルヘキシルパルミテート	5.68180
脱水ホリム水	36.15350
塩化ナトリウム	1.13640
メチルパラベン	0.45400
ステアリルエタノール(20%)アルコール	1.13640
グリナクリル酸合体(ルブラグル)	22.52730
ヒアルロン酸ナトリウム塩	0.03110
トリエタノールアミン 9%	1.35000
アセチルベンゼンズイミダゾール-5-スルフ酸	2.27270
アセチルヒドロキシトルエン	0.22730
ジメチコール	0.20000

前記実施例におけるように、通常既、薄いレザニル組成物及びエマルジョンとともにブレンドして、皮膚への局部適用に適した下記の組成物を形成した。

週	第 2 方						
	C	D	E	F	G	H	I
0	100%	---	---	---	97%	104%	108%
6	101%	80%	88%	83%	100%	---	---
8	97%	79%	---	80%	95%	94%	95%
12	---	82%	93%	89%	97%	97%	94%

第 3 項 9

別的好ましいエマルジョンを、下記の如く本発明により組成物を形成することにより処方した。

レザノイドブレンジ(実施例 1)	0.1740
ヒル	0.1666

週	第 3 方						
	C	D	E	F	G	H	I
0	脱水ホリム水	51.81508					
1	グリアクリル酸合体(ルブラグル)	20.00020					
2	シクロメタコーン テトラマー	14.43792					
3	シクロメチ/ジメチ ロボリオール 90/10	10.00000					
4	シクロメチコーンベンツマー	3.50064					
5	ペトロラツム	5.00000					
6	エチルヘキシルパルミテート	5.00000					
7	アルコール 50-40% 水	4.00000					
8	グリセリルベンゼンジメチゾール-5-スルフ酸	2.00000					
9	トリエタノールアミン 9%	1.36400					
10	ペタノリルエタノ(20%)アルコール	1.00000					
11	塩化ナトリウム	1.00000					
12	ヒアルロン酸ナトリウム塩	0.04500					
13	メチルパラベン	0.40000					
14	ブチル化ヒドロキシトルエン	0.22000					
15	レザノイドブレンジ(実施例 1)	0.02088					
16	ジメチコール	0.17800					
17	ペータ・カロサン	0.00028					
		100.00000%					

この組成物(処方 3)及び下記の実施例 10 のそれが、セイスクサユアライジング成分例元はグリアクリル酸合体(ルブラグル)、ペトロラツム、エチルヘキ

シルバルミテート及びヒアルロン酸ナトリウム塩を含んでいることを注意すべきである。

実施例1-0

下記のエマルジョン処方を用いてスピリット・フェースのテストを行つた。

純ミネラル水	32.07848
グリアクリル重合体(ルブリゲル)	20.00020
シクロメチコーン・テトラマー	14.45852
シクロメチ/ジメチコポリオール90/10	10.00000
シクロメチコーンベンダム	8.50064
ペトロリチウム	5.00000
エチルヘキシル・パルミテート	5.00000
アルコールSD-400E(潤水)	4.00000
アルコールSD-400E(潤水)	2.00000
トリエタノールアミン(9.9%)	1.10000
ステアリルBT0(20%)アルコール	1.00000
酸化ナトリウム	1.00000
ヒアルロン酸ナトリウム塩	.04500
メタルペターン	.40000
ブチル化ヒドロキシトルエン	.22600
レチノイドブレンジ(実施例1)	.02088
ジメチルル	.17800
ペーテ・カニシアン	.00022

シダクタンスの読み)ことをデータは明らかに示した。その上、顔の未処置のコントロールの例では相対水分量が低下したが、テストの例では増大した。従つて、角質層の電導性の主観的な測定及び直観は、顔の皮膚の水分量の顕著な増大を示した。

実施例1-1

皮膚の生物学的性質に対する実施例9の処方Jの有効性は、皮体内の伸び計により評価された。13人のパネリストの被覆の1箇所及び10人のパネリストの顔の1箇所を、約万回の繰り返しにより処置した。皮膚の筋筋及び脚をそれぞれ未処置のコントロールとして用いた。同一又は昼夜した適用を7日以内の使用期間中に測定した。この研究からの結果は、製品が皮膚の生物学的性質に変化を生じさせることを示した。製品の適用直後、皮膚の伸縮性/弹性に3.6%の改善、直後した製品の適用後3時間以内に2.8%の改善があつた(すべてのこれらの値は、統計上有意であつた)。

実施例1-2

表皮の細胞のターンオーバーの速度を増大させるヒドロコール重合物成の能力のテストを行つた。ヒトの表皮は細胞の更新システムを示し、充分に分化した細胞(角質細胞)が規則的に皮膚の表面から剥離している。このシステムは一定の規則で動いているため、容易に細胞のこの剥離は、表皮細胞層における新しい細胞の生成によりバランスされねばならない。この

30~54才の15人の女性に6週間毎日2回彼らの顔の一つの面にテスト処方を適用し、他の側は未処置のままとした。些な副作用の皮膚刺激が、皮膚のすじの減少並に顔の皮膚の外観及び感触(テクスチャ)の改善を含む顔の老化的サインの出現の明白な低下を観察した。

実施例1-3

実施例1-0の研究に参加したパネリストは、皮膚の表面のレブリカのデジタル・イメージ・プロセシング(イメージ・アナリシス(Image Analysis))により、そして皮膚表面の滑らかさの程度を測るオプチカル・プロファイルメトリー(Optical Profilometry)により、顔のすじの改善を計器を用いて評価された。製品を6週間用いた後には、イメージ・アナリシスにより測定して皮膚のすじの2.6%の減少、そしてオプチカル・プロファイルメトリーにより皮膚の滑らかさの4.1%の改善がみられた。

実施例1-4

角質層を産れる細胞の能力は、角質の水分量の間接的な測定をもたらす。実施例1-0の研究に参加したパネリストは、1.0gインゼーダンス/コンダクタンス計を用いて、モイスチャニアライゼーションによって評価された。最終の製品の適用と皮膚のコンダクタンスの物質との間に、少なくとも3.2%が経過した。処置された側がより水分が多い(すべての測定時間で高いコ

システムにおいて測定するのに特に重要な一つのパラメータは、遷移時間(コンパートメントを通過するのに細胞が要する時間)である。細胞は角質層を通過する層として一致して運動するので、これは、この特別な場合に、遷移時間がターンオーバー時間(コンパートメントがそれ自身全く更新されるのに必要な時間)と等しいことを意味する。

角質層のターンオーバー時間が、生育不能の角質細胞には固く結合するが下の生育中の表皮細胞とは結合しない蛍光マーカーによりそれを含むことにより、非侵襲的に測定されうることとが、従来の研究で示された。それ故、ワフダ(wax)のランプの振幅によりモニターされる発光が消失するのに必要な時間は、角質層のターンオーバー時間を示すことになる。それ故、発光が処置及び未処置の部位から消失するのに必要な時間の値は、皮膚の更新を増大させる製品の能力の表示と考えられる。

25~45才の15人の健康的な女性のテストが、研究に参加した。一つの統の製品を未処置とし、他を本発明による以下の組成の組成物により処置した。

純ミネラル水	32.08388
グリアクリル重合体(ルブリゲル)	20.00020
シクロメチコーン・テトラマー	14.45852
シクロメチ/ジメチコポリマー90/10	10.00000

シクロメチコーン ベンタマー	3.50064
ペトロラテウム	5.00000
エチルヘキシルパルミテート	5.00000
アルコール 80/40%無水	4.00000
エチルベンゼンダイミダゾール-5-スルフ酸	2.00000
トリエタノールアミン 9.9%	1.10000
ステアリルエチル(20μ)アルコール	1.00000
塩化ナトリウム	1.00000
ヒアルロン酸ナトリウム	.03960
メチルパラベン	.40000
ブチル化ヒドロキシルエтан	.22000
レチノイドブレンド(実施例1)	.02088
ジカーボール	.17600
ペーテ・カロテン	.00028

2週間の皮膚処置を行い、その間組成物を1日2回(週末を除く)テスト部位に適用した。塩化ジンクル染料を衣に吸着及び未処置の部位に投与した。次に3~5週間、処置部位への本組成物の1日2回の適用を続けた。

この研究の結果は、テスト製品が、処置しないものより約2.5倍表面細胞の更新を増大させたことを示した。

実施例3-5

皮膚ヘレチノイドの有効性をもたらす実施例1-4のレチノール含有組成物のテストを行つた。組成物(実施例1-4)を7週間1日2回2.5~4.0%の10人の女性の胸上部の内側に適用した。表皮の表面をそつたバイオブリーチを処置部位及び隣接した未処置のコントロールの部位から採取した。レチノイドの効果的観察を主な医療皮膚科医により行つた。

レチノイドの効果はパネリストの30%で観察されたことをこの研究の結果は示した。これらの効果は、表面の垂直な方向及び細胞の表面における改善並に細胞の大きさの僅かな増大を含む。その上、パネリストの25%は、生産中の表皮の厚さの増大を立証した。

ライノ・マックスの皮膚の研究を、表皮の構造の平常化に対するレチノールの有効性を求めるために行つた。ライノ・マックスは、通常しわのよつた、たるんだ皮膚を有する。ライノ・マックスのテストは、表皮に対する組成物の効果を示すモデルとして用いる。テストにおいて、7匹のマックスのそれぞれの片を、連続6週間5日/週に隔てて処理した。マックスの片を処理した。処理剤は、レチノールブレンドなしの実施例9の処方との併存液に0.005, 0.01及び0.03質量%の濃度のレチノール含有のレチノールブレンドを含むその液体と同様であつた。特に、4種のシリコーンニトリルジヨンは、以下のものを含んだ。

	1	2	3	4
脱ミネラル水	32.00388	32.00388	32.00388	32.00388
グリアクリル酸合体(ルブラム)	20.00020	20.00020	20.00020	20.00020
シクロメチコーンテトライマー	14.44958	14.45852	14.41965	14.46924
シクロメチコメチコボリオール 98/2	10.00000	10.00000	10.00000	10.00000
シクロメチコーンベンタマー	3.50064	3.50064	3.50064	3.50064
ペトロラテウム	5.00000	5.00000	5.00000	5.00000
エチルヘキシルパルミテート	5.00000	5.00000	5.00000	5.00000
アルコール 80/40%無水	4.00000	4.00000	4.00000	4.00000
エチルベンゼンダイミダゾール-5-スルフ酸	2.00000	2.00000	2.00000	2.00000
トリエタノールアミン 9.9%	1.10000	1.10000	1.10000	1.10000
ステアリルエチル(20μ)アルコール	1.00000	1.00000	1.00000	1.00000
塩化ナトリウム	1.00000	1.00000	1.00000	1.00000
ヒアルロン酸ナトリウム	.03960	.03960	.03960	.03960
メチルパラベン	.40000	.40000	.40000	.40000
ブチル化ヒドロキシルエтан	.22000	.22000	.22000	.22000
POE(2.9μ)ソルビタンセノラク レート	.09000	-----	-----	-----
ジカーボール	.17600	.17600	.17600	.17600
レチノイドブレンド(実施例1)	-----	.02088	.06013	.01644
ペーテ・カロテン	-----	.00028	-----	-----

妊娠中の皮膚の状態の内臓による酸素は、未処置又は液体のみで処理されたマックスの群と比べたとき、レチノール含有の本処方により処理されたマックスの群では、特徴的な表皮の小胞の明白な減少並に生産中の表面の厚さの増大を示した。

実施例1-7

自らのしわの領域の小さい皮のすじを肉眼的に減少させる実施例1-4の周辺の有効性のテストを行つて、そのセイタチユアライジング能力を評価した。自らのしわの領域のすじについて手のスクリーンされた28人の女性が、研究に参加した。パネリストには、頭の一つの側のみに少くとも2週間毎日2回テスト製品を適用し、そして他の側を未処置のままにしてコントロール部位とした。実施例1-4の組成物の適用後、処置した側を知らない判別をうけた評価者が、頭の周辺の頭のパネリストのラインを測つた。この研究の結果は、テスト製品のまさに7日間の適用後に細いかさざいたすじの数及び深さが成績的に脛脛に内臓的に改善されたことを示した。

実施例1-8

皮膚のかきつきを減少させる実施例1-4の組成物の能力のテストを行つた。手を擦過し石けんで洗浄したことにより皮膚のかきつきを示す2人のパネリストを選んで、この研究に参加させた。最初、パネリストは、石けんにより手を洗うことにより、かきつきの

欲求を生じさせた。テスト製品を毎日一方の手に適用し、他方を未処理としてコントロールの側とした。それぞれの手を、どの手が処理されたかを知らない2人の動物された評価者により、ランダムに評価した。評価者は、その評価を助けるために、立体鏡装置を用いた。この研究の結果は、有効なマイスチップライゼーションの利点が、実験例14の既成物による処置全体について示されることを明らかにした。さらに、これらの利点は、最後の処置後24時間にわたって存続して、テスト製品が有効な発期間にわたるマイスチップライゼーションをもたらすことを見出した。

従つて、セイスクニアライジングの有効性が、レチノールを含む本発明の組成物により選択され、それにより別のセイスクニアライジングの必要性を除くことができる。それ故、本発明の特徴的な組成物は、最終の処方の3.5重量%以下のレベルヘアルコールコーション又はシリコーンエマルジョンと相溶性のセイスクニアライジング成分を含むように、処方されうる。

本発明の多くの変法は、当業者に明らかであろう。従つて、本発明は、請求の範囲の原理及び範囲によつてのみ限定されるべきである。